

## ニトロフラン系化合物の合成的研究

著者	才川 勇
号	65
発行年	1965
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/23199">http://hdl.handle.net/10097/23199</a>

氏名・（本籍）	さい 才	かわ 川	いさむ 勇
学 位 の 種 類	理	学	博 士
学 位 記 番 号	理	第	6 5 号
学位授与年月日	昭和 4 0 年 4 月 2 8 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	昭和 3 0 年 3 月 富山大学薬学部卒業		
学 位 論 文 題 目	ニトロフラン系化合物の合成的研究		
論 文 審 査 委 員	（主査）		
	教授 中	西 香 爾	教授 野 副 鉄 男
			教授 北 原 喜 男

## 論 文 目 次

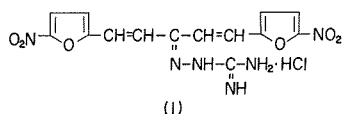
第一章	総 論
第二章	1, 5 - ジ置換 - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オンアミジノヒドラゾン 塩酸塩類の Michael 様閉環反応
第三章	3 - アミノ - 6 - (置換ビニール) 1, 2, 4 - トリアジン 誘導体の 合成
第四章	活性メチレンとアルデヒド類との反応
第五章	ニトロフラン核を有する 1, 3, 4 - オキサジアゾール誘導体の合成
第六章	研究の総括

# 論文内容要旨

## 第一章 総論

ニトロフラン系化合物の化学構造と抗菌性との関係を追求し、有効な化学療法剤の創製を目的として合成研究をおこなった。

1,5-ビス(5-ニトロ-2-フリール)-1,4-ペンタジエン-3-オンアミジノヒドラゾン塩酸塩(1)がプロピレングリコール(PG)中でPH値の変化と加熱により抗菌力に著しいばらつきがみられることに端を発してこの変化を化学的に追求した結果、(1)が分子内閉環して1,2,4-トリアジン核を形成することを見い出し、この反応機構ならびに化学的性質を検討した。



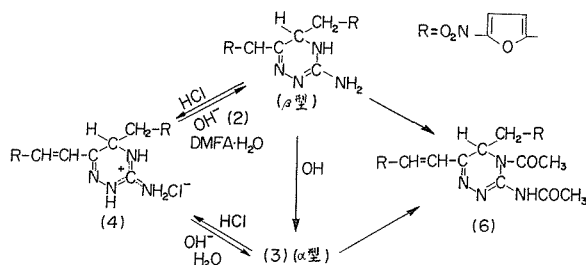
さらに1,2,4-トリアジン骨格上のメチル基の化学的反応性を構造類似の2-アミノピリミジンおよび2-アルキルチオピリミジン骨格に応用するとともに生物学的活性を高める目的で化学的反応性の強い1,2,4-トリアジン核の4,5位の-N=CH-結合を-C-結合に置換えた1,3,4-オキサジアゾール骨格の合成を試みた。

## 第二章 1,5-ジ置換-1,4-ペンタジエン-3-オンアミジノヒドラゾン塩酸塩類のMichael様閉環反応

(1)をジメチルホルムアミド(DMFA)中でリン酸-ナトリウム存在下に加熱すると物性の明らかに異なる $\alpha$ および $\beta$ 型3-アミノ-5-(5-ニトロフリール)-6-[2-(5-ニトロ-2-フリール)ビニール]-4,5-ジハイドロ-1,2,4-トリアジン(2,3)を得、いずれも同じ塩酸塩およびジアセチル体(6)を与えた。

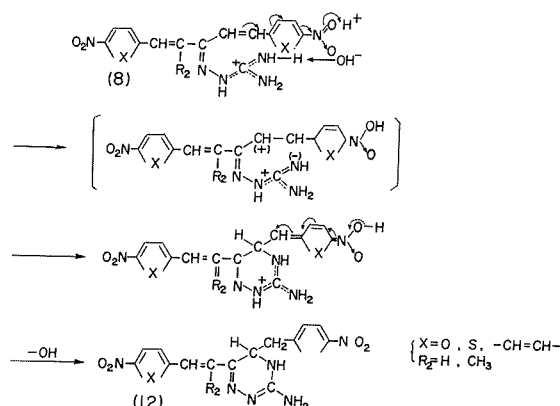
(2),(3)および(4)の相互関係はUV吸収および滴定曲線で追求し、PH値および溶媒などの透電恒数の差による変化と推定した。

(4)と無水クロム酸とを含水DMFA中で処理すれば重クロム酸塩(5)を得、脱水素体は得られなかった。



(2)および(3)の構造は以上の事実および(4)と1,5-ジ置換-1,4-ペンタジエン-3-オンアミノヒドラゾン塩酸塩(8)および5-ニトロ-2-フランアクロンアミノヒドラゾン塩酸塩(10)とのUV, IR吸収を比較し, 交叉共役系の消失およびグアニジウム吸収帯の著しい変化などから(1)の分子内閉環構造と推定した。

ついで(1)の構造類似の(8)について同様の閉環反応を試みた結果, ニトロ基置換が必要でリン酸-ナトリウムが触媒的に働いていることおよびR<sub>2</sub>がメチル基のとき反対側のビニル基に閉環することから, その反応機構はニトロ基およびグアニジウム基の影響でエチレン二重結合の分極が促進され, これにグアニジウム基のアミンが求核的に反応したMichael様分子内閉環反応であると推論した。

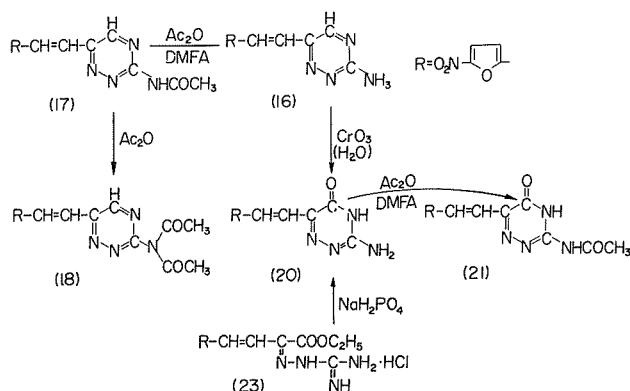


### 第三章 3-アミノ-6-(置換ビニル)-1,2,4-トリアジン誘導体の合成

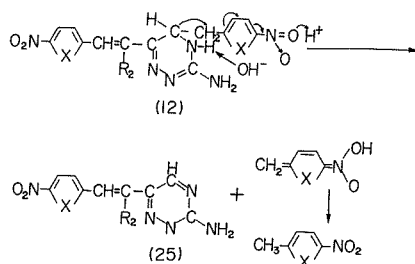
(1)をDMFA中当量以上の炭酸水素ナトリウム存在下に加熱すると3-アミノ-6-[2-(5-ニトロ-2-フリール)ビニル]-1,2,4-トリアジン(16)を得, (4)よりも同様の方法で(16)を得た。

したがって(16)は(2)の5位5-ニトロフルフリール基が脱離した構造をもつことを元素分析値, UVおよびIR吸収から推定した。

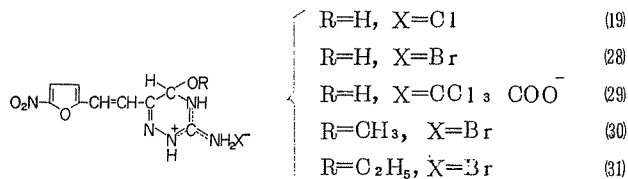
さらに(16)を酸性で無水クロム酸または過酸化水素で酸化すると3-アミノ-6-[2-(5-ニトロ-2-フリール)ビニル]-1,2,4-メリアジン-5(4H)-オン(20)を得, リン酸-ナトリウム触媒で5-ニトロフルフリリデンピルビン酸エチルエステルアミノヒドラゾン塩酸塩(23)の閉環反応により得たものとUV, IR吸収などが完全に一致したことから(16)の構造を確定した。



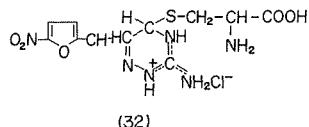
ついで(8)および(12)について同様の反応を試みた結果、ニトロ基をもつ化合物はいずれも反応生成物(25)を得、特にX = -CH=CH-のビス(p-ニトロベンジリリデン)アセトンアミノヒドラゾン塩酸塩の場合、p-ニトロトルエンを捕捉し得たことからこの反応機構はアルカリ性でニトロ基および1,2,4-トリアジン骨格生成により電子不足の状態となつた。C5の隣りの>NH基にアニオンの攻撃をうけてβ-elimination反応をおこした、いわゆるretroaldol様反応であると推定した。



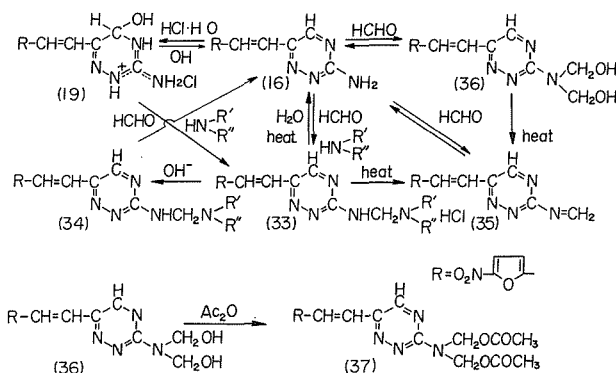
(16)の各種塩類は1分子の水を保有し、IR, UV吸収, 解離曲線および酸性で(16)の酸化成績体が(20)になることから3-アミノ-1,2,4-トリアジン核の4,5位が酸性で強く分極し、これに水が付加した“ハイドレート”構造と推定した。



また無水アルコール中で(16)の臭化水素酸塩を生成したところアルコールが付加することを認め、さらに L-システイン塩酸塩の-SH基が水中で選択的に(16)の4,5位に付加することを明らかにした。



(16)の試験管内抗菌力は大腸菌およびブドウ球菌に対してそれぞれ0.031, 0.125 *mcg/ml*の強力な抗菌力を示したが臨床的には全く効果が認められなかつた。そこで(16)の改良薬を合成する目的で Mannich反応およびホルマリンとの反応を試み、それぞれ(33), (34), (35), (36)を得、これらの相互関係を検討した。






特に(36)の構造は特異なものであり、化学療法剤として現在臨床的に用いられているが今後この種アミンの保護基としての応用が期待される。

#### 第四章 活性メチレンとアルデヒドとの反応

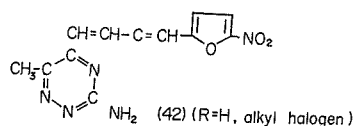
各種含窒素異項環状化合物の核メチル基またはメチレン基とアルデヒドとの縮合を氷酢酸中で硫酸を触媒として反応し、縮合生成物を硫酸塩として析出させる方法について、その適用範囲および置換基の影響について検討した結果、1,2,4-トリアジン核およびピリミジン核においてこの方法が適用され、一般にグアニジウム構造をもち得る骨格において隣りのアルキルの活性が強められると推論した。

まず3-アミノ-5-アルキル-6-メチル-1,2,4-トリアジン(38)では5-メチル体(38b)のみが反応して脱水縮合成績体(40)を得た。

(40)の構造はIR吸収、(25)とのUV吸収の比較および3-アミノ-1,2,4-トリアジン塩類におい

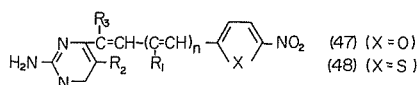
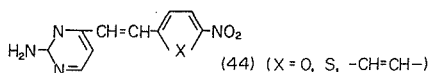
R \ Form	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{N} \end{array} \text{NH}_2 \\ (25) \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}\text{R} \\ \text{CH}_3 \text{C} \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{C} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{N} \end{array} \text{NH}_2 \\ (40) \end{array}$	$\Delta$ (25-40) m $\mu$
	UV $\lambda$ PG max m $\mu$ (log $\epsilon$ )	UV $\lambda$ PG max m $\mu$ (log $\epsilon$ )	
	290 (420) 405 (438)	237 (425) 380 (441)	53 25
	287 (412) 410 (433)	236 (408) 394 (430)	51 16
	272 (402) 355 (428)	230 (429) 312 (412)	42 43

ては分子内グアニジウム塩基の電子吸引力により 4,5 位の  $-\text{N}=\text{CH}-$  結合が 1,6 位のそれよりも分極し易いと推定され、 $\text{C}_5$ -メチルが  $\text{C}_6$ -メチル基よりも活性であると考えられることなどから 3-アミノ-5 (置換ビニル)-6-メチル-1,2,4-トリアジンと推定した。全く同様にして 5-ニトロ-2-フランアクロレイン類(9)を反応させて縮合生成物(42)を得た。

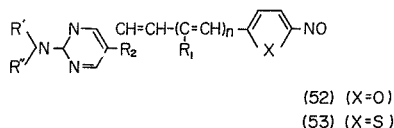


つぎに 2-アミノ-4-アルキルピリミジン類についてアルデヒドとの縮合を試みた結果、2-アミノ-4-メチルピリミジンでは 5 位にアルキル基、ハロゲン、カルボン酸エステルが置換しても容易に縮合生成物が得られ、5 または 6 位の水酸基およびハロゲンでは 4 位メチル基を不活性化し、6 位メチル基は 4 位同様活性であつた。また 2-アミノ-4-アルキルピリミジンでは 4 位アルキル基がブチル基でも活性で縮合生成物が得られたが 5 または 6 位のハロゲンおよび 6 位に水酸基を置換した場合はいずれも反応しなかつた。

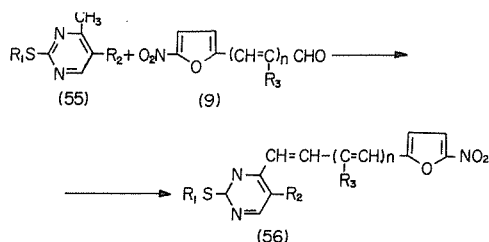
以上の結論にもとづき *P*-ニトロベンツアルデヒド、(9)および 5-ニトロ-2-チオフェンアルデヒド類(45)を用いてそれぞれ元素分析値一致の脱水縮合生成体 (44,47,48) を得た。



同様にして 2-置換アミノ-4-メチルピリミジン類(61)と(9)または(45)とを反応させて脱水縮合成績体 (52,53) を得た。



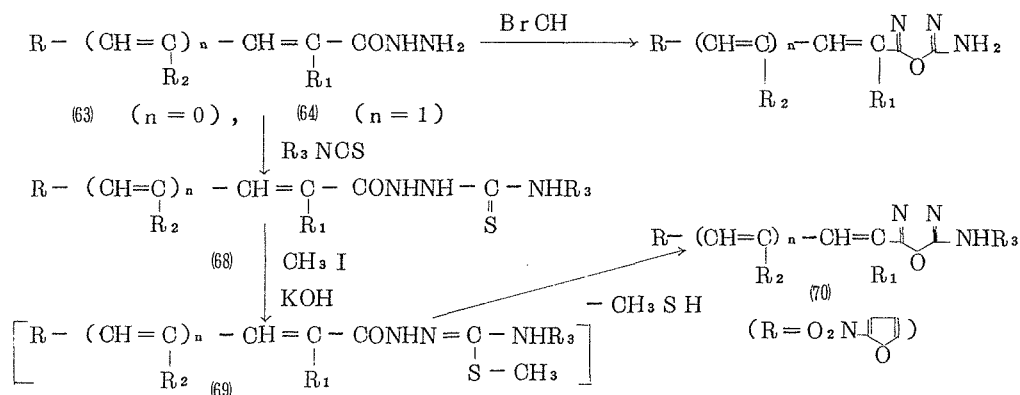
さらにピリミジン核の 4 位メチル基の反応性におよぼす 2 位置換基の影響を調べたところ塩素、水酸基、メルカプト基およびメトオキシ基では不活性であつたが 2-アルキルチオ-4-メチルピリミジン類(55)ではアルキル基がブチル基でも活性で(9)と反応して対応する脱水縮合成績体(56)を生成し、5 位にアルキルまたはハロゲンが置換すると不活性となり、カルボン酸エステルでは活性化されることから 2-アミノ基に比較して 5 位置換基の影響を受け易いことがわかつた。



この反応機構もアミノ基の場合と同様比較的塩基性の強い(55)が硫酸塩を生成して 4 位メチル基の分極を促進したものと推定される。なお(56)は一般に光に対して不安定で異常な UV 吸収を示した。

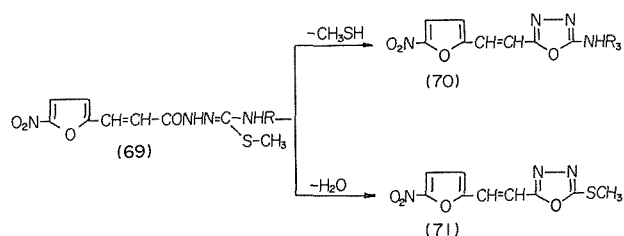
## 第五章 ニトロフラン核を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体の合成

5-ニトロ-2-フランアクリル酸類(59)および(9)より Witting 法またはケテン法で得た 5-(5-ニトロ-2-フリール)-2,4-ペンタジエン酸(61)を出発原料として対応する酸ヒトラジド (63,64) を合成し、以下次の反応式にしたがい 2-(置換)-アミノ-5-(5-ニトロ-2-フリールアルケニル)-1,3,4-オキサジアゾール類 (58,70) を合成した。

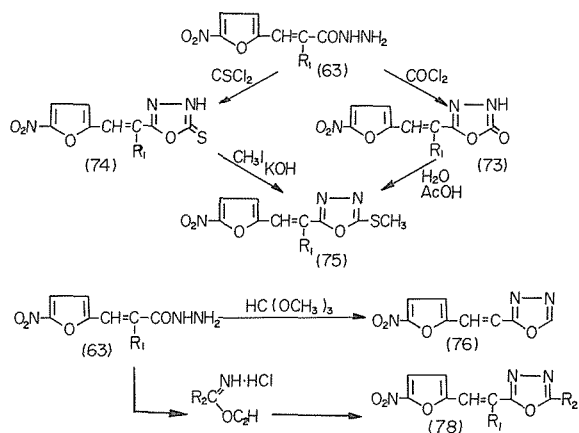




また(69) ( $n=0$ ) の脱水閉環成績体である 3-メチルチオ-4-アルキル-5-[2-(5-ニトロ-2-フリール)ビニル]-1,2,4-トリアゾール類(71)と脱メチルメルカプタン体である(70) ( $n=0$ ) との生成条件を溶媒および酸、塩基触媒について検討した結果 1,3,4-オキサジアゾール閉環にはアルコール類の使用が望ましく、1,2,4-トリアゾール閉環ではアルコール以外の溶媒で酸または塩基を加えて加熱すればよいことを明らかにした。



ついで(63)とホスゲン、チオホスゲン、オルトギ酸エステルおよびイミデート塩酸塩類との反応を試みそれぞれ(73)、(74)、(76)、(78)を得、2-メチルチオ-5-[2-(5-ニトロ-2-フリール)ビニル]-1,3,4-オキサジアゾール(75)の過酸化水素酸化では(73)を得た。



## 論文審査要旨

才川勇の論文は多数のニトロフラン系化合物を合成し、それらの化学構造を決定すると同時に多岐にわたる化学変化を明らかにしたものである。その結果、強力な抗菌力を有するいくつかの3-アミノ-1,2,4-トリアジン誘導体をつくることに成功し、なかでも3-[ビス(ヒドロキシメチル)アミノ]-6-[2-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,2,4-トリアジンは市販されるに至っている。

まず、1,5-ビス(5-ニトロ-2-フリル)-1,4-ベンタジエン-3-オンアミジノヒドラゾン塩酸塩がジメチルホルムアミド中でリン酸ナトリウム存在下に加熱するとミハエル様閉環反応を行うことを見出し、その構造を化学反応ならびに各種物理定数を測定することにより決定した。さらに閉環反応生成物を炭酸水素ナトリウム存在下に加熱するとレトロアルドール様反応を行って3-アミノ-6-[2-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,2,4-トリアジン(I)になることを見出した。

以上の閉環反応を多数の1,5-ジ置換-1,4-ベンタジエン-3-オンアミジノヒドラゾン塩酸塩につき行つて対応した。6-置換-1,2,4-トリアジン類を合成し、閉環反応が起るのに必要な構造因子を明らかにし、また得られた合成品、ならびにそれらの多数の誘導体をつくつて構造を明らかにするとともに抗菌力を試験した。

つぎに3-アミノ-5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジンに各種アルデヒドを縮合させていくつかの新化合物を合成し、また大腸菌およびブドウ状球菌に対して強力な抗菌力をもつ前記ニトロフラン誘導体IにSH基をもつたシステインを付加させてSH阻害作用をしらべた。さらにトリアジン核のかわりに2-アミノピリミジン核をもつた多数のニトロフラン類、およびニトロチオフェン類を合成し、それらの薬物学的検討が目下行われている。

その他、2-アルキルチオピリミジン、2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール骨核にビニルニトロフランの縮合した多数の化合物を合成し、それらの構造を明らかにし、抗菌力を検討している。

論文審査にあつては、まず化学専攻の担当教官が論文内容につき30分の説明を求め、その後30分質問を行い、また試験委員が本人に面接した。その結果と以上の論文内容を総合的に判断して、才川勇提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。